

10/530680



PCT/FR 03/02930
10 Rec'd PCT/FR 14 NOV 2005

REC'D 05 DEC 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 08 OCT. 2003

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

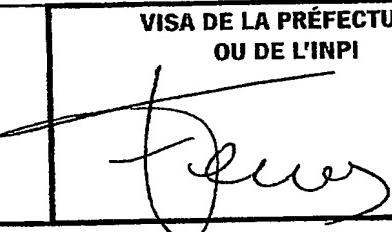
DB 540 W /300301

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|--|----------|------------------------------------|----------|------------------------------------|----------|---|--|----------|--|--------------|--|---------|-----|----------|----------------------|--------------------------|------|--|---------------------------|-------------|--|--------|------------------------------|--|-----------|------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|
| REMISE DES PIÈCES | | Réservé à l'INPI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DATE | 8 OCT 2002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIEU | 31 INPI TOULOUSE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° D'ENREGISTREMENT | 0212473 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI | - 8 OCT. 2002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BIT000077/FR/MGC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie [2] NATURE DE LA DEMANDE <input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> <input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° Date _____ <input type="checkbox"/> N° Date _____ <input type="checkbox"/> N° Date _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [3] TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dispositif optique pour l'observation d'échantillons sur un support, destiné notamment à un cytomètre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [4] DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE <table> <tr> <td>Pays ou organisation Date _____</td> <td>N° _____</td> </tr> <tr> <td>Pays ou organisation Date _____</td> <td>N° _____</td> </tr> <tr> <td>Pays ou organisation Date _____</td> <td>N° _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» </td> </tr> </table> | | | Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pays ou organisation Date _____ | N° _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [5] DEMANDEUR <table> <tr> <td colspan="2"> <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom ou dénomination sociale</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Forme juridique</td> </tr> <tr> <td colspan="2">N° SIREN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Code APE-NAF</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>Case 931</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>Parc Scientifique Luminy</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Pays</td> <td>1339881 MARSEILLE Cedex 9</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nationalité</td> <td>France</td> </tr> <tr> <td colspan="2">N° de téléphone (facultatif)</td> <td>FRANÇAISE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">N° de télécopie (facultatif)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Adresse électronique (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table> | | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | | Nom ou dénomination sociale | | Prénoms | | Forme juridique | | N° SIREN | | Code APE-NAF | | Adresse | Rue | Case 931 | Code postal et ville | Parc Scientifique Luminy | Pays | | 1339881 MARSEILLE Cedex 9 | Nationalité | | France | N° de téléphone (facultatif) | | FRANÇAISE | N° de télécopie (facultatif) | | | Adresse électronique (facultatif) | | |
| <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom ou dénomination sociale | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Forme juridique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° SIREN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Code APE-NAF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | Case 931 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | Parc Scientifique Luminy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pays | | 1339881 MARSEILLE Cedex 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nationalité | | France | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° de téléphone (facultatif) | | FRANÇAISE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° de télécopie (facultatif) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

12

| | | |
|---|------------------|--|
| REMISE DES PIÈCES | | Réserve à l'INPI |
| DATE | 8 OCT 2002 | |
| LIEU | 31 INPI TOULOUSE | |
| N° D'ENREGISTREMENT | 0212473 | |
| NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | |
| DB 540 W /300301 | | |
| Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> | | BIT000077/FR/MGC |
| 1 MANDATAIRE | | |
| Nom | | |
| Prénom | | |
| Cabinet ou Société | | RINUY, SANTARELLI |
| N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | Immeuble Innopolis A B.P. 388 |
| Adresse | Rue | 31314 LABEGE Cedex |
| Code postal et ville | | 05 61 00 75 30 |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | |
| 2 INVENTEUR (S) | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée |
| 3 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non |
| 4 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | |
| 5 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> | |  Jean-Luc HARTMANN N°00.0700 RINUY, SANTARELLI |
| | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  |

La présente invention concerne un dispositif optique pour l'observation d'échantillons sur un support, destiné notamment à un cytomètre.

La présente invention est plus particulièrement destinée à un dispositif tel celui révélé par le document WO-01/88593 du même Demandeur. Un tel dispositif est utilisé notamment pour l'analyse rapide d'un grand nombre d'échantillons disposés sur un même support, par exemple une plaque, ces échantillons étant constitués par exemple de cellules, en particulier de cellules adhérentes, eucaryotes, procaryotes, végétales, etc... ou d'autres objets, tels que microparticules ou des microdépôts. Le dispositif décrit comporte une platine de positionnement du support portant les échantillons, un objectif d'observation, des moyens d'illumination d'au moins une partie du support et des moyens d'acquisition d'une image en sortie de l'objectif d'observation.

Le support se présente généralement sous la forme d'un plateau comportant un ensemble d'alvéoles adjacentes destinées chacune à recevoir un échantillon. Ce support est placé sur la platine de positionnement et se trouve alors dans un plan perpendiculaire à l'axe de l'objectif d'observation. Cet objectif peut être placé au-dessus ou au-dessous du support muni d'alvéoles. Dans le premier cas, l'observation s'effectue directement au-dessus de l'échantillon et dans le second cas elle s'effectue au travers de la face inférieure du support, au travers du fond de chaque alvéole. La platine de positionnement permet de déplacer le support en le maintenant dans un même plan perpendiculaire à l'axe d'observation de manière à amener successivement chaque alvéole face à l'objectif d'observation.

La présente invention trouve donc une application par exemple dans le domaine de la cytométrie qui consiste à disposer des cultures de cellules dans des alvéoles optiquement transparentes, les soumettre à des sollicitations chimiques et observer l'évolution des cellules par imagerie de fluorescence. On cherche alors à évaluer le nombre et la dimension des cellules vivantes présentes dans les cultures, la finalité étant d'observer leur réaction par rapport aux sollicitations chimiques. Le nombre de cellules est en général très important et la fréquence d'observation très élevée. Ceci limite les possibilités d'observation et de comptage par un opérateur. Des méthodes automatiques permettent alors ce comptage et cette mesure.

Les contraintes pour réaliser le comptage et la mesure des cellules sont

nombreuses. On remarque que les cellules vivantes sont très petites (leur taille est de l'ordre de quelques microns) alors que le champ d'observation est grand (taille de l'ordre de quelques millimètres) par rapport à la taille de ces cellules. Il faut donc, tout en observant un champ important, pouvoir détecter des éléments de petite taille. En outre, le nombre de molécules fluorescentes par cellule est faible. De ce fait, la lumière disponible pour faire l'image des cellules est également faible, surtout comparé à la lumière nécessaire pour exciter la fluorescence. Le système optique utilisé doit donc pouvoir véhiculer et séparer la lumière servant à l'excitation de la fluorescence et celle issue de la fluorescence.

A ces contraintes techniques viennent également se rajouter les contraintes économiques. Pour des raisons de productivité, l'analyse doit se faire rapidement. Il faut également que le coût de l'appareil proposé soit acceptable par le marché.

Dans les cytomètres de l'art antérieur, tels celui par exemple décrit dans le document WO-01/88593, l'optique utilisée est basée sur une optique de microscope et ne permet pas de répondre de façon satisfaisante aux contraintes indiquées précédemment. Toutefois cette solution est généralement retenue à cause de son prix de revient. Avec une telle optique, lorsque les alvéoles sont des alvéoles de grandes tailles (jusqu'à 7, voire 10 mm), il est nécessaire de réaliser quatre prises de vue pour une même alvéole, ces quatre prises de vue étant ensuite combinées pour reconstituer une seule image. Bien entendu, ce procédé est pénalisant en terme de cadence et de productivité.

La présente invention a alors pour but de fournir un dispositif optique qui permette, dans des conditions satisfaisantes pour l'analyse ultérieure, de pouvoir, en une seule prise de vue, observer toute une alvéole, même de grande taille. Bien entendu, ce dispositif optique présentera de préférence une très bonne résolution, une grande ouverture numérique et une largeur spectrale capable de récupérer l'émission de fluorescence de l'ultraviolet au proche infrarouge.

A cet effet, elle propose un dispositif optique destiné notamment à l'observation d'échantillons sur un support dans le domaine de la biologie, comportant une face avant se trouvant du côté de l'échantillon, ou similaire, à observer et une face arrière orientée vers des moyens d'acquisition d'une image ou un utilisateur.

Selon l'invention, ce dispositif d'observation comporte une combinaison

de quatre lentilles alignées, et les lentilles sont disposées dans l'ordre suivant, de l'avant vers l'arrière : une lentille plan-convexe, une lentille ménisque divergente, une lentille plan-concave et une lentille biconvexe, les lentilles plan-concave et plan-convexe respectivement étant telles qu'elles représentent chacune une face sensiblement plane d'une part et une face concave ou une face convexe respectivement d'autre part.

Le dispositif optique selon l'invention a l'avantage de présenter un grand champ angulaire qui permet de voir un échantillon en entier dans le cas de l'utilisation du dispositif pour l'observation d'échantillons disposés dans des puits 10 de plaques de culture. Cette configuration du dispositif optique permet également d'avoir une grande ouverture numérique qui fait de ce dispositif un dispositif lumineux.

Dans une forme de réalisation préférentielle, les lentilles sont regroupées en deux doublets, un doublet avant avec la lentille plan-convexe et la 15 lentille ménisque divergente et un doublet arrière avec la lentille plan-concave et la lentille biconvexe.

Dans une forme de réalisation avantageuse, le doublet arrière est un doublet collé pour lequel le rayon de courbure avant de la lentille biconvexe correspond au rayon de courbure de la face arrière sphérique de la lentille plan- 20 concave, et les deux lentilles de chaque doublet sont réalisées dans des matériaux présentant des indices de réfraction différents. On a ainsi dans cette forme de réalisation un doublet (le doublet arrière) qui peut être collé.

Le doublet avant est quant à lui par exemple un doublet décollé mais il peut aussi s'agir d'un doublet décollé au centre mais collé sur sa périphérie.

25 Avantageusement, les deux lentilles se trouvant au centre du dispositif optique présentent un indice de réfraction supérieur à l'indice de réfraction des lentilles se trouvant à l'extérieur du dispositif optique.

La présente invention propose aussi une forme de réalisation préférée dans laquelle :

30 la lentille plan-convexe présente une face arrière dont le rayon de courbure est compris entre -30 et -32,5 mm et une face avant sensiblement plane, un diamètre compris entre 15 et 20 mm ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 2 et 4 mm,

la lentille ménisque divergente présente une face arrière dont le rayon

de courbure est compris entre -22,5 et -25 mm et une face avant dont le rayon de courbure est compris entre -17 et -18,5 mm, un diamètre sensiblement égal au diamètre de la lentille plan-convexe ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 1 et 2 mm,

5 la lentille plan-concave présente une face arrière dont le rayon de courbure correspond au rayon de courbure de la face avant de la lentille biconvexe, un diamètre compris entre 22 et 26 mm ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 1 et 3,5 mm, et

10 la lentille biconvexe arrière présente une face arrière dont le rayon de courbure est compris entre -28 et -30 mm et une face avant dont le rayon de courbure est compris entre 28 et 30 mm, un diamètre sensiblement identique au diamètre de la lentille plan-concave ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 4 et 7 mm,

15 la distance entre les faces planes de la lentille plan-concave et de la lentille plan-convexe est comprise entre 20 et 25 mm,

toutes les valeurs indiquées pour ce dispositif pouvant être multipliées par un même coefficient pour obtenir un dispositif semblable par homothétie.

20 Un dispositif selon l'invention peut également comporter des diodes électroluminescentes disposées en couronne. La lumière excitatrice issue des diodes chemine autour du cône de lumière de fluorescence qui va traverser le dispositif optique pour former l'image. Des lentilles qui concentrent la lumière excitatrice sont coaxiales au dispositif optique et sont percées d'un trou central livrant passage à la lumière de fluorescence. Ces lentilles de concentration sont soit du type classique, soit de type Fresnel.

25 La présente invention concerne également un dispositif d'observation ou d'analyse d'un ou plusieurs échantillons disposés sur un support, notamment une plaque, comportant un objectif d'observation d'au moins une partie d'un échantillon suivant un axe d'observation depuis une face d'observation du support, une platine de positionnement du support adaptée pour assurer un déplacement 30 relatif entre le support et l'axe d'observation dans un plan perpendiculaire à l'axe d'observation, tout en laissant libre le déplacement vertical, des moyens d'illumination d'au moins une partie d'un échantillon et des moyens d'acquisition d'une image en sortie d'objectif, caractérisé en ce que l'objectif d'observation comporte un dispositif optique tel que décrit ci-dessus.

Dans un tel dispositif d'observation les moyens d'acquisition d'une image comportent par exemple un objectif à focale fixe comme optique de focalisation. Ces moyens d'acquisition d'une image peuvent aussi comporter un zoom comme optique de focalisation afin de pouvoir changer facilement la taille de l'image et utiliser de manière optimale le dispositif optique selon l'invention mais ceci se fait au prix d'un vignettage gênant.

5 D'autres détails et avantages de la présente invention ressortiront mieux de la description qui suit, faite en référence au dessin schématique annexé sur lequel :

10 La figure 1 montre schématiquement en coupe un analyseur cellulaire équipé d'un dispositif optique selon l'invention,

La figure 2 correspond à la figure 1 pour une variante de réalisation de l'analyseur cellulaire équipé du même dispositif optique,

15 La figure 3 montre plus en détail le dispositif optique selon l'invention, et
La figure 4 est une vue en coupe à échelle agrandie d'une coiffe utilisable en combinaison avec le dispositif de la figure 3 et intégrant des sources lumineuses.

20 La présente invention s'applique par exemple à un analyseur cellulaire tel celui décrit dans le document WO-01/88593. Il est fait référence à ce document, plus particulièrement à sa figure 1 et la description correspondante, en ce qui concerne la structure générale de cet analyseur cellulaire. La suite de la présente description est faite en référence à un tel analyseur cellulaire.

25 Cet analyseur est destiné notamment à l'observation de la fluorescence d'échantillons cellulaires contenus dans des puits 2 d'une plaque de titration 4, appelée également plaque de culture.

30 Comme décrit dans le document précité, cette plaque de titration 4 est maintenue dans un cadre mobile 6 d'une platine de positionnement montée sur un bâti non représenté ici. Cette plaque comporte un fond 8 sensiblement plan qui forme le fond des puits 2 contenant les échantillons à observer. Ce fond 8 s'appuie sur un manchon 10 de forme générale tronconique et lui-même monté sur un objectif 12 fixe par rapport au bâti de l'analyseur. La présente invention porte sur cet objectif 12 qui sera décrit plus dans le détail en référence à la figure 3 dans la suite de la description.

Sur la figure 1 on remarque également une source d'illumination 14 qui

envoie de la lumière vers la plaque de titration 4, à travers l'objectif 12, cette lumière étant tout d'abord réfléchie sur un prisme 16 de renvoi. Une caméra 18 produit une image représentative du rayonnement émis par les échantillons se trouvant dans les puits 2 de la plaque de titration 4. Ce rayonnement traverse lui aussi l'objectif 12 et est dirigé vers la caméra 18 par l'intermédiaire d'un miroir incliné 20. Par simplification, les axes optiques de la source d'illumination 14 et de la caméra 18 sont représentés sur la figure 1 comme étant parallèles alors qu'ils peuvent être par exemple perpendiculaires entre eux. Une optique de focalisation 19 représentée de façon très schématique par une double flèche est montée à l'avant de la caméra 18.

La plaque de titration 4 est disposée horizontalement, le fond 8 constituant alors la face inférieure de cette plaque. Les puits 2 s'ouvrent alors à la face supérieure de cette plaque. Il s'agit de puits cylindriques de section circulaire ou carrée. Le fond de chaque puits est sensiblement plan et horizontal. Différents types de plaques existent. Les plus courantes comportent 96, 384, 864 ou 1536 puits. Pour les plaques comportant le moins de puits, le diamètre de ceux-ci est de l'ordre de 7 mm. Les bords 22 de la plaque de titration 4 et le cadre mobile 6, présentant un rebord périphérique 24, coopèrent comme décrit dans le document WO-01/88593 pour permettre le libre mouvement de la plaque 4 suivant la direction de l'axe d'observation, qui est ici la direction verticale. Le manchon 10 forme une entretoise entre la plaque de titration 4 et l'objectif 12. Il est de forme générale tronconique et son axe de révolution coïncide sensiblement avec l'axe d'observation 26 qui est également l'axe de l'objectif 12. Comme indiqué dans le document précité, les dimensions de ce manchon varient en fonction de l'objectif 12 (et également de la taille des puits 2 de la plaque de titration 4).

En ce qui concerne la source d'illumination 14 et la caméra 18, ainsi que les autres moyens mis en œuvre pour illuminer un puits 2 de la plaque de titration 4 et pour réaliser une image à partir de la fluorescence des cellules contenues dans les puits 2, il est fait référence au document précité.

La présente invention concerne plus particulièrement l'objectif 12 (qui remplace le dispositif portant la référence 15 dans le document WO-01/88593). Cet objectif est montré à échelle agrandie sur la figure 3. Sur les figures 1 et 2, cet objectif est symbolisé par deux doubles flèches, chaque double flèche représentant schématiquement un doublet de lentilles. On a représenté sur la

figure 3 le fond 8 de la plaque de titration 4.

Dans la suite de la description, on considère que cette plaque de titration est disposée à l'avant de l'objectif 12 tandis que la caméra 18 se trouve à l'arrière de cet objectif 12. Ainsi, sur les figures, l'avant est orienté vers le haut de la figure tandis que l'arrière se trouve vers le bas de celle-ci.

L'objectif 12 représenté comporte deux doublets de lentilles. Le doublet avant comprend une lentille plan-convexe 28 et une lentille ménisque divergente 30. Le doublet arrière est constitué d'une lentille plan-concave 32 et d'une lentille biconvexe 34. Les lentilles plan-convexe 28 et plan-concave 32 présentent de préférence une surface plane mais il peut aussi éventuellement s'agir d'une surface sensiblement plane, c'est-à-dire qui présente par exemple un grand rayon de courbure.

Toutes ces lentilles sont des lentilles sphériques et sont toutes centrées sur un même axe, l'axe 26 de l'objectif 12. Comme indiqué plus haut, il s'agit ici d'un axe vertical. Il est sensiblement perpendiculaire au fond 8 de la plaque de titration 4 pour une meilleure observation de celle-ci.

La première lentille, c'est-à-dire la lentille plan-convexe 28, est réalisée en matériau de la marque Schott BK7 et présente les caractéristiques géométriques suivantes :

| | |
|--|--------------------|
| Rayon de courbure de la face avant : | infini |
| Rayon de courbure de la face arrière : | -31,23 mm +/- 1 mm |
| Epaisseur au centre : | 3 mm +/- 1 mm |
| Diamètre : | 18 mm +/- 2 mm |

Le matériau utilisé pour cette lentille présente notamment un indice de réfraction n_d de 1,51680 ($\lambda=587,6$ nm) et un indice de réfraction n_e de 1,51872 ($\lambda=546,1$ nm). Le coefficient d'Abbe, qui caractérise la dispersion de ce matériau, est $v_e=64,17$ (ou $v_d=64,96$).

La lentille ménisque divergente 30 est dans le matériau connu sous la marque Schott F2. Il présente notamment un indice de réfraction n_d de 1,62004 ($\lambda=587,6$ nm) et un indice de réfraction n_e de 1,62408 ($\lambda=546,1$ nm). Le coefficient d'Abbe qui caractérise la dispersion de ce matériau, est $v_e = 36,37$ (ou $v_d = 36,11$).

Cette lentille ménisque divergente 30 présente les caractéristiques géométriques suivantes :

| | |
|--|-----------------------|
| Rayon de courbure de la face avant : | -17,693 mm +/- 0.5 mm |
| Rayon de courbure de la face arrière : | -23,820 mm +/- 1 mm |
| Epaisseur au centre : | 1,5 mm +/- 0.5 mm |
| Diamètre : | 18 mm +/- 2 mm |

5 Les lentilles 28 et 30 forment ainsi un premier doublet. Ce doublet peut être décollé mais on peut également envisager de réaliser un doublet décollé au centre mais collé sur sa périphérie. Cette dernière solution facilite l'intégration de ce doublet dans le bâti de l'analyseur.

10 La lentille plan-concave 32 est réalisée dans un matériau commercialisé sous la marque Schott F2. Elle présente les caractéristiques géométriques suivantes :

| | |
|--|-------------------|
| Rayon de courbure de la face avant : | infini |
| Rayon de courbure de la face arrière : | 29,06 mm +/- 1 mm |
| Epaisseur au centre : | 2,2 mm +/- 1 mm |
| Diamètre : | 24 mm +/- 2 mm |

15 La lentille biconvexe 34 est réalisée dans un matériau commercialisé sous la marque Schott BK7. Cette quatrième lentille présente les caractéristiques géométriques suivantes :

| | |
|--|--------------------|
| Rayon de courbure de la face avant : | 29,06 mm +/- 1 mm |
| Rayon de courbure de la face arrière : | -29,06 mm +/- 1 mm |
| Epaisseur au centre : | 5,6 mm +/- 0,5 mm |
| Diamètre : | 24 mm +/- 2 mm |

20 Ces lentilles 32 et 34 forment ainsi un second doublet qui est collé. Une face convexe de la lentille biconvexe 34 vient épouser la face concave de la lentille plan-concave 32.

25 Dans cet objectif, les faces planes des deux doublets sont orientées vers l'avant. La distance les séparant est de 22,6 mm (+/- 2 mm).

L'objectif ainsi réalisé présente une longueur focale de 50 mm et a une ouverture numérique NA = 0,22.

30 Les matériaux indiqués sont des matériaux utilisés couramment pour la réalisation de lentilles. D'autres matériaux peuvent également être envisagés. Toutefois, on choisira de préférence des matériaux présentant, par rapport aux matériaux décrits, des verres optiques équivalents en termes d'indice de réfraction et de dispersion dans une fourchette de +/- 3%.

Un tel objectif présente un grand champ angulaire qui lui permet de voir entièrement le fond d'un puits 2 tout en étant placé à relativement faible distance de ce fond.

Il présente également une largeur spectrale capable de récupérer la 5 fluorescence d'excitation de l'ultraviolet au proche infrarouge. En supposant une excitation démarrant dans le bleu, cet objectif permet de couvrir le reste du spectre, soit du vert à l'infrarouge, ou en terme de longueurs d'ondes, de 500 à 750 nm.

L'objectif décrit permet en outre une très bonne résolution et a une 10 grande ouverture ($NA = 0,22$).

Les dimensions indiquées ci-dessus sont adaptées pour pouvoir rassembler sur une seule image le fond d'un puits d'un diamètre de 7 mm. Pour des dimensions différentes, les valeurs numériques indiquées ci-dessus peuvent toutes être multipliées par un même coefficient, ce qui permet alors d'obtenir un 15 dispositif semblable par homothétie.

L'objectif décrit ci-dessus présente l'avantage d'être d'un prix de revient peu élevé. Il met en œuvre des matériaux optiques traditionnels que l'on utilise couramment pour réaliser des lentilles. Les lentilles utilisées ne présentent pas de surface asphérique. Leur réalisation est ainsi facilitée et leur coût de revient est donc limité. Enfin, seules quatre lentilles sont nécessaires pour réaliser l'objectif 20 décrit ci-dessus. On remarque que les objectifs de Gauss utilisés habituellement comportent quant à eux au moins six lentilles.

Pour réaliser l'image de l'échantillon, on utilise l'optique de focalisation 19 associée à la caméra 18. Cette optique de focalisation 19 peut être par 25 exemple un objectif du commerce à focale fixe. On peut également prévoir d'utiliser un zoom comme optique de focalisation. Ceci permet de facilement changer la taille de l'image et permet d'optimiser l'utilisation de l'objectif selon l'invention. Toutefois, l'utilisation d'un zoom de focalisation entraîne des problèmes de vignettage.

30 L'objectif 12 peut également être utilisé en association avec une couronne de diodes électroluminescentes 36 (figure 2). Ces diodes remplacent alors la source lumineuse 14. Une lentille individuelle est associée à chaque diode électroluminescente 36 afin de rendre la lumière émise par toutes ces diodes approximativement parallèle. Une lentille de Fresnel 38 permet alors le guidage de

la lumière des diodes 36 vers l'échantillon à observer. Les diodes électroluminescentes 36 utilisées ici sont par exemple des diodes semblables à celles décrites dans la demande de brevet européen publiée sous le N° 1 031 326.

On suppose sur la figure 2 que l'objectif 12 est monté de manière classique dans un boîtier tubulaire non représenté. La présence de deux surfaces planes dans cet objectif facilite le montage dans son boîtier tubulaire. Un support tubulaire 40 vient alors coiffer le boîtier de l'objectif 12. Une vis de blocage 42 est avantageusement prévue pour solidariser le support tubulaire 40 sur le boîtier de l'objectif 12. Sa face avant, sensiblement radiale par rapport à l'axe 26 de l'objectif 12, porte les diodes électroluminescentes 36. Une plaquette annulaire 44, solidaire du support tubulaire 40, entoure ce dernier et est disposée orthogonalement par rapport à l'axe 26 de l'objectif 12. Cette plaquette annulaire 44 porte le manchon 10. Ce dernier est de préférence réalisé en métal et présente sur sa face intérieure des moyens permettant la fixation de la lentille de Fresnel 38.

La forme de réalisation de cette figure 2 permet d'avoir un cheminement parallèle de la lumière excitatrice et de la lumière issue de la fluorescence de l'échantillon à observer. Ceci permet d'avoir un montage coaxial de la caméra 18 avec l'objectif 12.

La figure 4 montre plus dans le détail et à échelle agrandie le montage d'un dispositif optique selon l'invention dans une troisième forme de réalisation d'un analyseur cellulaire. Cette forme de réalisation se rapproche de celle montrée sur la figure 2. En effet, on retrouve ici des diodes électroluminescentes 36 disposées en couronne. Ici ces diodes sont disposées sur deux couronnes concentriques par rapport à l'objectif 12. Ce montage en couronne permet entre autres d'avoir un montage coaxial de la caméra 18 avec l'objectif 12.

L'objectif 12 est monté dans cette forme de réalisation à l'intérieur d'une pièce tubulaire 46. Des épaulements sont prévus à l'intérieur de cette pièce tubulaire pour le positionnement des surfaces planes des lentilles plan-concave 32 et plan-convexe 28. La pièce tubulaire 46 est vissée sur une base 48. Cette dernière porte une bague 50 portant les diodes électroluminescentes 36. Cette bague 50 est montée concentriquement par rapport à la pièce tubulaire 46.

Sur cette première bague 50 est superposée une seconde bague 52. Des mêmes vis 54 maintiennent simultanément les deux bagues 50 et 52 sur la

base 48. La seconde base 52 porte deux lentilles 56 classiques percées en leur centre pour permettre leur montage concentrique autour de la pièce tubulaire 46. Ces lentilles 56 concentrent la lumière excitatrice en provenance des diodes électroluminescentes 36 en direction de l'échantillon à observer. Le manchon 10 5 est fixé à l'aide d'une vis de blocage 58 sur la seconde bague 52.

On remarque sur la figure 4 la présence d'un filtre 60 disposé à chaque fois entre une couronne de diodes électroluminescentes 36 et les lentilles 56. Ces deux filtres 60 sont montés, dans la forme de réalisation représentée, sur la première bague 50.

10 Dans le dispositif décrit ci-dessus, la lumière excitatrice est réalisée à la périphérie du dispositif et est concentrée vers l'échantillon à observer tandis que la lumière de fluorescence en provenance de cet échantillon traverse le dispositif en son centre. Pour arrêter les reflets de la lumière excitatrice sur la voie de l'émission de fluorescence et donc éviter que la lumière excitatrice parvienne 15 jusqu'à la caméra, un filtre 62 est disposé entre l'objectif 12 et la caméra. Comme on peut le voir sur la figure 4, ce filtre 62 est monté dans la pièce tubulaire 46, en dessous des deux doublets de l'objectif 12.

Dans cette dernière forme de réalisation, les diodes électroluminescentes 36 émettent à des longueurs d'ondes différentes. A chaque 20 couronne de diodes correspond une longueur d'onde. On peut procéder à des illuminations successives du même échantillon à des longueurs d'ondes différentes. On choisit ainsi par exemple une première couronne de diodes émettant des rayonnements d'une longueur d'onde se situant autour de 470 nm (+/- 15 nm) et une seconde couronne de diodes émettant des rayonnements d'une 25 longueur d'onde se situant autour de 635 nm (+/- 15 nm). On peut prévoir que chaque série de diodes comporte entre deux et cinquante diodes, de préférence entre cinq et vingt. La puissance de chacune de ces diodes est par exemple comprise entre 1 et 10 mW.

Un tel dispositif d'illumination permet de bien éclairer le fond d'un puits 30 2, et ceci sur toute sa surface. En outre, toute la surface du puits est illuminée en même temps par le faisceau incident issu des diodes électroluminescentes 36. De cette manière, la totalité de la surface de l'échantillon est excitée simultanément.

L'alimentation électrique des deux séries de diodes peut être alternée. On réalise alors de préférence deux images successives qui sont par la suite

rapprochées par un ordinateur à l'aide d'un logiciel qui réalise une comparaison pixel par pixel pour l'analyse cytométrique.

- Les formes de réalisation mettant en œuvre des diodes disposées en couronne sont également avantageuses car elles permettent de faire coïncider
5 l'axe d'illumination, d'observation ainsi que l'axe de la caméra.

La présente invention ne se limite pas aux formes de réalisation décrites ci-dessus à titre d'exemples non limitatifs. Elle concerne également toutes les variantes de réalisation à la portée de l'homme du métier, dans le cadre des revendications ci-après.

- 10 Le dispositif optique décrit ci-dessus est intégré à un analyseur cellulaire réalisant des prises de vue de façon automatique et analysant les images obtenues à l'aide d'un ordinateur et d'un logiciel. Bien entendu, on ne sortirait pas du cadre de l'invention dans le cas où cet objectif serait monté dans un analyseur cellulaire manuel dans lequel un utilisateur bouge manuellement une
15 plaque de titration devant l'objectif et observe directement les échantillons déposés dans cette plaque de titration. Le dispositif optique peut également être utilisé dans tout appareil de type microscope, avec des applications notamment dans le domaine de la biologie mais aussi par exemple de l'électronique.

Le dispositif optique selon l'invention peut être utilisé avec tous types de sources d'illumination. Il peut s'agir ainsi par exemple d'une lampe, d'un laser, de diodes électroluminescentes, etc.... Il est également envisageable de supprimer la source d'illumination et/ou de prévoir une source externe.

- De même pour la caméra, tous types de caméra peuvent être utilisés. Il est également envisageable de ne pas avoir de caméra du tout comme par exemple
25 dans le cas d'une analyse à l'œil.

REVENDICATIONS

1. Dispositif optique (12) destiné notamment à l'observation d'échantillons sur un support (4) dans le domaine de la biologie, comportant une face avant se trouvant du côté de l'échantillon, ou similaire, à observer et une face arrière orientée vers des moyens d'acquisition (18, 19) d'une image ou un utilisateur,

caractérisé en ce qu'il comporte une combinaison de quatre lentilles alignées et en ce que les lentilles sont disposées dans l'ordre suivant de l'avant vers l'arrière : une lentille plan-convexe (28), une lentille ménisque divergente (30), une lentille plan-concave (32) et une lentille biconvexe (34), les lentilles plan-concave (32) et plan-convexe (28) respectivement étant telles qu'elles présentent chacune une face sensiblement plane d'une part et une face concave ou une face convexe respectivement d'autre part.

2. Dispositif optique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les lentilles sont regroupées en deux doublets, un doublet avant avec la lentille plan-convexe (28) et la lentille ménisque divergente (30) et un doublet arrière avec la lentille plan-concave (32) et la lentille biconvexe (34).

3. Dispositif optique selon la revendication 2, caractérisé en ce que le doublet arrière est un doublet collé pour lequel le rayon de courbure avant de la lentille biconvexe (34) correspond au rayon de courbure de la face arrière sphérique de la lentille plan-concave (32), et en ce que les deux lentilles de chaque doublet sont réalisées dans des matériaux présentant des indices de réfraction différents.

4. Dispositif optique selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le doublet avant est un doublet décollé.

5. Dispositif optique selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le doublet avant est un doublet décollé au centre mais collé sur sa périphérie.

6. Dispositif optique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les deux lentilles (30, 32) se trouvant au centre du dispositif optique présentent un indice de réfraction supérieur à l'indice de réfraction des lentilles (28, 34) se trouvant à l'extérieur du dispositif optique (12).

7. Dispositif optique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la lentille plan-convexe (28) présente une face arrière dont le rayon de

courbure est compris entre -30 et -32,5 mm et une face avant sensiblement plane, un diamètre compris entre 20 et 25 mm ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 2 et 4 mm, en ce que la lentille ménisque divergente (30) présente une face arrière dont le rayon de courbure est compris entre -22,5 et -25 mm et une face 5 avant dont le rayon de courbure est compris entre -17 et -18,5 mm, un diamètre sensiblement égal au diamètre de la lentille plan-convexe ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 1 et 2 mm, en ce que la lentille plan-concave (32) présente une face arrière dont le rayon de courbure correspond au rayon de courbure de la face avant de la lentille biconvexe (34), un diamètre sensiblement 10 identique au diamètre de la lentille biconvexe (34) ainsi qu'une épaisseur au centre comprise entre 1 et 3,5 mm, en ce que la lentille biconvexe arrière (34) présente une face arrière dont le rayon de courbure est compris entre -28 et -30 mm et une face avant dont le rayon de courbure est compris entre 28 et 30 mm, un diamètre compris entre 22 et 26 mm ainsi qu'une épaisseur au centre 15 comprise entre 4 et 7 mm, et en ce que la distance entre les faces planes de la lentille plan-concave (32) et de la lentille plan-convexe (28) est comprise entre 20 et 25 mm,

toutes les valeurs indiquées pour ce dispositif pouvant être multipliées par un même coefficient pour obtenir un dispositif semblable par homothétie.

20 8. Dispositif optique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comporte en outre des diodes électroluminescentes (36) disposées en couronne autour de son axe ainsi qu'une lentille de Fresnel (38) interposée entre les diodes (36) et l'échantillon, ou similaire, à observer.

9. Dispositif d'observation ou d'analyse d'un ou plusieurs échantillons 25 disposés sur un support (4), notamment une plaque, comportant un objectif d'observation (12) d'au moins une partie d'un échantillon suivant un axe d'observation (26) depuis une face d'observation du support, une platine de positionnement du support adaptée pour assurer un déplacement relatif entre le support (4) et l'axe d'observation (26) dans un plan perpendiculaire à l'axe 30 d'observation, tout en laissant libre le déplacement vertical, des moyens d'illumination (14) d'au moins une partie d'un échantillon et des moyens d'acquisition (18) d'une image en sortie d'objectif,

caractérisé en ce que l'objectif d'observation comporte un dispositif optique (12) selon l'une des revendications 1 à 8.

10. Dispositif d'observation selon la revendication 9, caractérisé en ce que les moyens d'acquisition d'une image comportent un objectif à focale fixe comme optique de focalisation (19).

11. Dispositif d'observation selon la revendication 9, caractérisé en ce que les moyens d'acquisition d'une image comportent un zoom comme optique de focalisation (19).

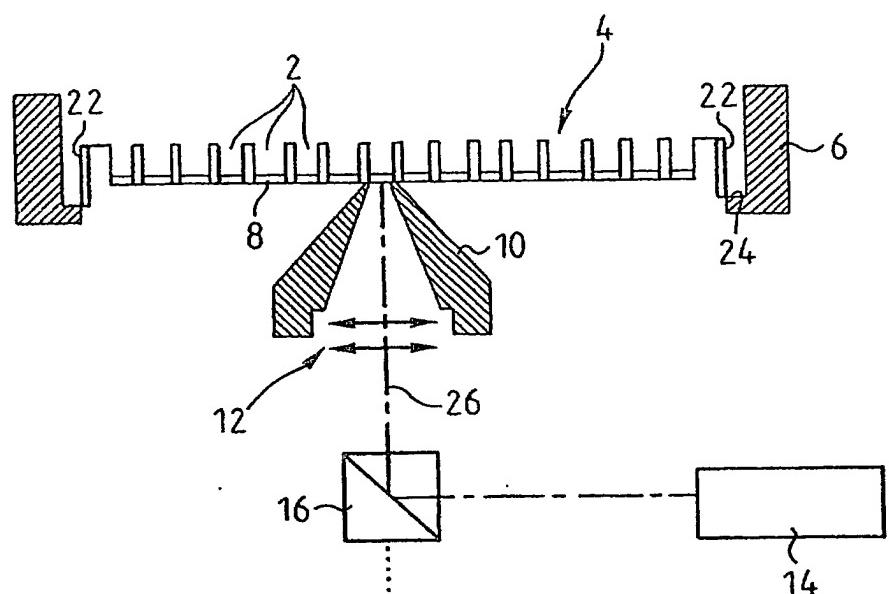


Fig.1

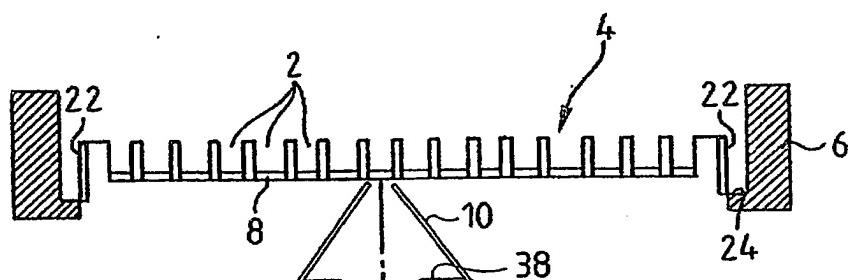
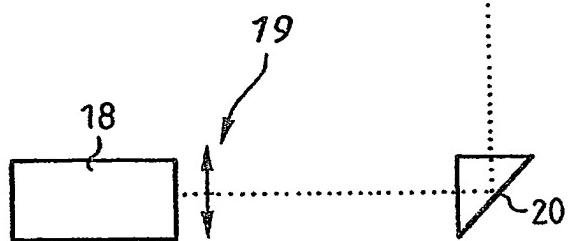
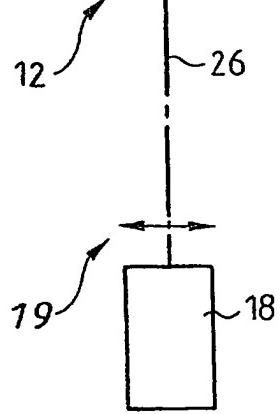
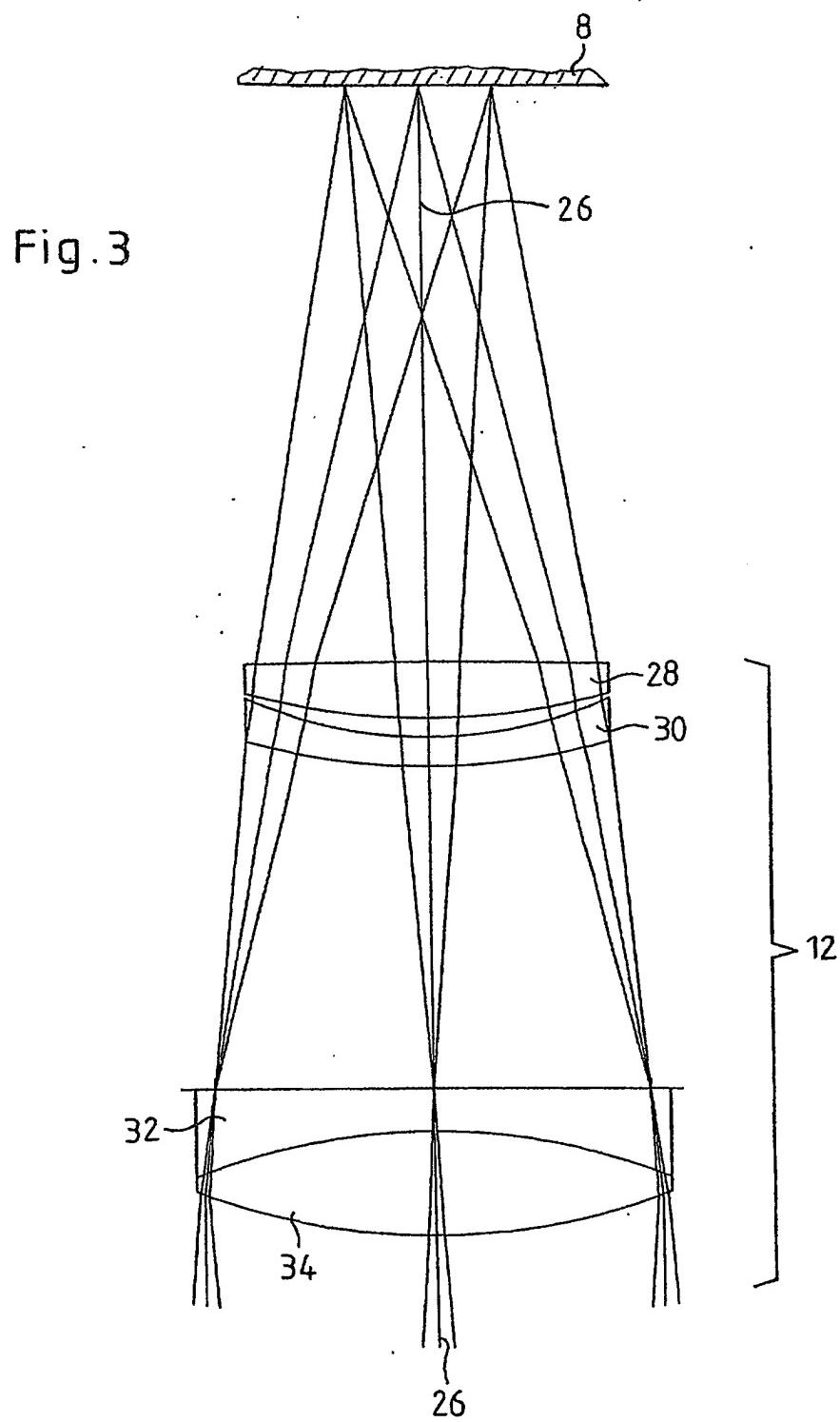


Fig.2





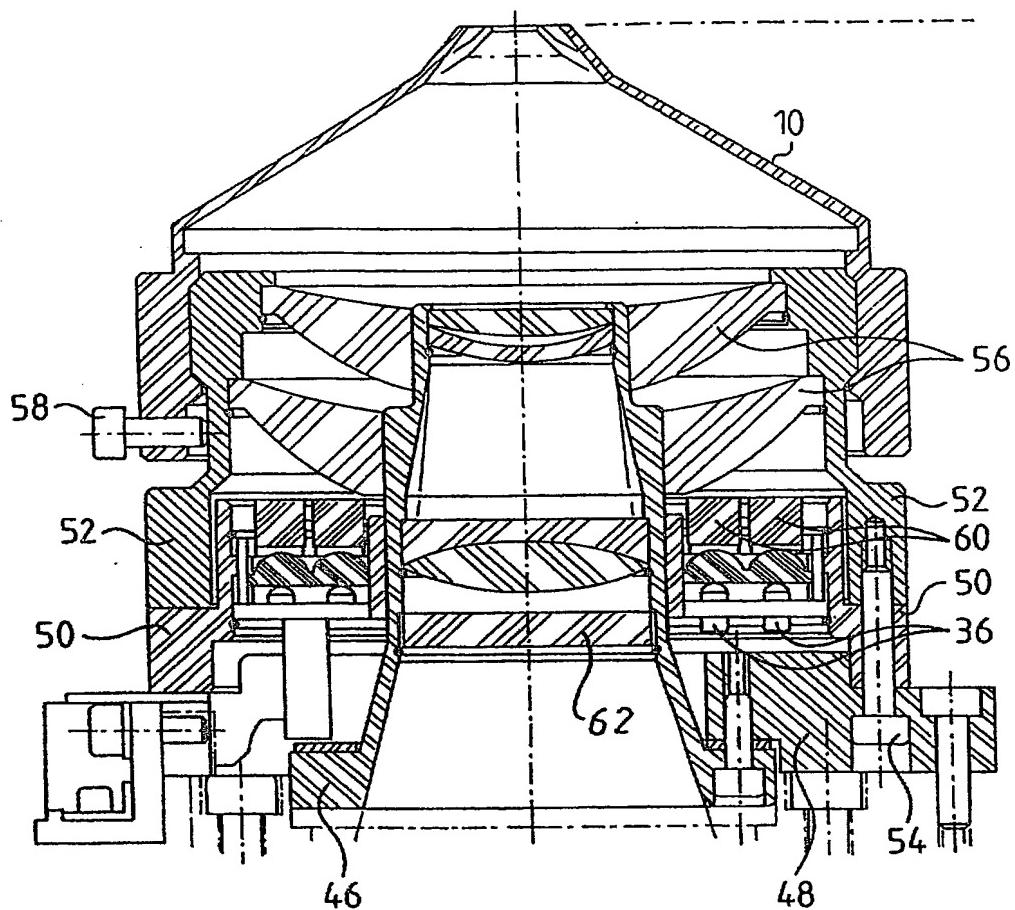


Fig. 4



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 2

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 300301

| | | |
|---|----------------------|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | BIT000077/FR/MGC |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 0212473 |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | |
| Dispositif optique pour l'observation d'échantillons sur un support, destiné notamment à un cytomètre | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | |
| RINUY, SANTARELLI Immeuble Innopolis A B.P. 388 31314 – LABEGE Cedex | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | |
| Nom | | DELAAGE |
| Prénoms | | Michel |
| Adresse | Rue | 16, rue Adolphe Thiers |
| | Code postal et ville | 13001 MARSEILLE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| Nom | | DELAAGE |
| Prénoms | | Pierre |
| Adresse | Rue | Château sec Bât C 10 traverse de la Gaye |
| | Code postal et ville | 13009 MARSEILLE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| Nom | | LEQUIME |
| Prénoms | | Michel |
| Adresse | Rue | 6 rue des Sauriers |
| | Code postal et ville | 13510 EGUILLES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | Le 8 octobre 2002 Jean-Luc HARTMANN N°00.0700 RINUY, SANTARELLI  |

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REC
N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /300301

| | | |
|--|----------------------|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | BIT000077/FR/MGC |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 0212473 |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | |
| Dispositif optique pour l'observation d'échantillons sur un support, destiné notamment à un cytomètre | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | |
| RINUY, SANTARELLI Immeuble Innopolis A B.P. 388 31314 – LABEGE Cedex | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | |
| Nom | | DECAUDIN |
| Prénoms | | Jean-Michel |
| Adresse | Rue | 124, Chemin Levun |
| | Code postal et ville | 13880 VELAUX |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| Nom | | |
| Prénoms | | |
| Adresse | Rue | |
| | Code postal et ville | 13880 |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| Nom | | |
| Prénoms | | |
| Adresse | Rue | |
| | Code postal et ville | 13880 |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | Le 8 octobre 2002 Jean-Luc HARTMANN N°00.0700 RINUY, SANTARELLI  |

PCT Application

FR0302930



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.